



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑩ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 35 574 A 1**

⑩ Int. Cl. 6:
C 07 C 49/17

C 07 C 49/175
C 07 C 49/245
C 07 C 49/255
C 07 C 45/29
C 07 D 493/04
// C07F 7/18, C07D
407/12

DE 197 35 574 A 1

⑪ Aktenzeichen: 197 35 574.9
⑪ Anmeldetag: 9. 8. 97
⑪ Offenlegungstag: 11. 2. 99

⑪ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

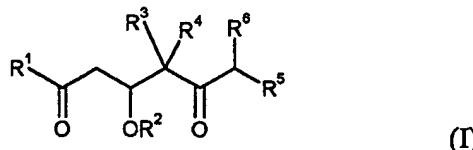
⑪ Erfinder:
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede, Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner, Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540 Hohen Neuendorf, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156 Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

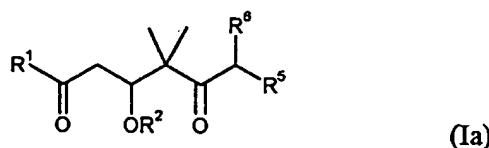
⑥4 Neue [C1(Carboxa)-C6]-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten

⑥5 Die Erfindung betrifft neue (C1-(Carboxy)-D6)-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten, so die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

worin R¹ Wasserstoff, OH, OR⁷, wobei R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet, R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und R⁶ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl bedeuten.



worin R¹ Wasserstoff, OH, oder OR⁷, wobei R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet, R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 6, R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und R⁶ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl bedeuten, sowie Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

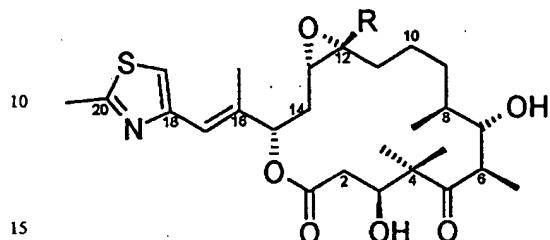


DE 197 35 574 A 1

DE 197 35 574 A 1

Beschreibung

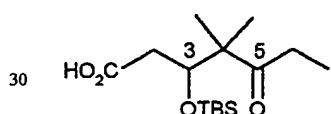
Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt neue [C-1(Carboxy)-C-6]-Fragmente, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon und Epothilon-derivaten. Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung von Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



$R = H, CH_3$

20 z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673 beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzellen und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre physikalischen Eigenschaften erscheint diese Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels besonders interessant.

25 In Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 wird die Synthese eines (C1–C6)-Bausteins mit einer Carboxylgruppe an C-1, der für die Synthese von Epothilon oder Epothilon-derivaten verwendet werden kann.



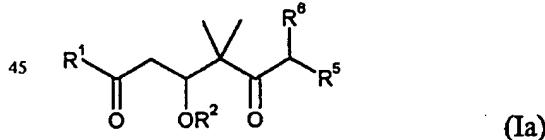
von Nicolaou et al. beschrieben. Die Stereochemie am C3 wird durch die Reaktion mit dem Browns Reagenz Allylisopinocamphenylboran (+)-Ipc₂B(allyl) gesteuert.

35 Für eine industriell verwertbare Synthese ist es von Vorteil, wenn die Synthese ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es bestand daher die Aufgabe, eine geeignete Synthese zu finden, die ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

40 Es wurde nun gefunden, daß die Verbindung (Ia) ohne Verwendung von chiralen Auxiliaren aus dem in großen Mengen verfügbaren Pantolacton hergestellt werden kann.

Somit betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

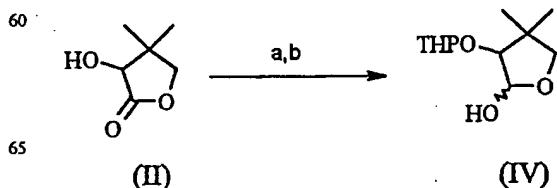


50 worin R^1 Wasserstoff, OH, OR⁷

R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet,
 R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und
 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl

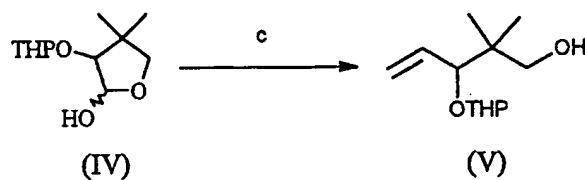
55 bedeuten und die Konfiguration am C3 (R), (S) oder ein Gemisch aus beiden sein kann, je nachdem welches Pantolacton oder Pantolacton-Gemisch für das Verfahren eingesetzt wird, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Schritt 1



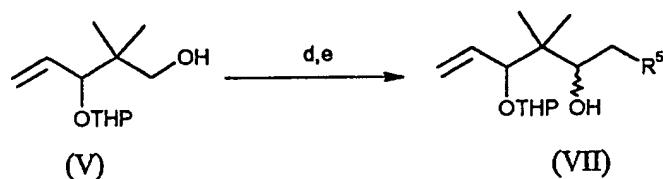
die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (II) unter wasserfreien Bedingungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyran/p-Toluolsul-

DE 197 35 574 A 1

fonsäure-Pyridiniumsalz (a) in den Tetrahydropyranylether (III) oder mit einem entsprechenden Reagenz in eine andere geeignete Schutzgruppe R^2 überführt und das Lacton bei -70°C mit Diisobutylaluminiumhydrid (b) zum Lactol (IV) reduziert wird,
in einem Schritt 2



das Lactol (IV) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Butyllithium (c) geöffnet und gleichzeitig Wasser eliminiert wird zur offenkettigen Verbindung (V),
in einem Schritt 3



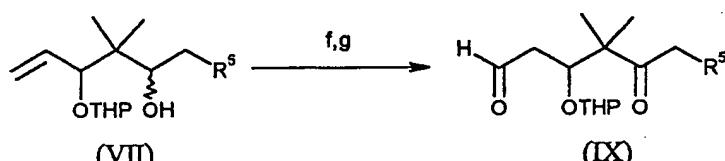
der primäre Alkohol mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid in Dichlormethan (d) zum Aldehyd (VI) oxidiert wird und der Aldehyd (VI) mit einer Organometallverbindung der Formel

25

$R^5\text{CH}_2\text{Y}$ (e)

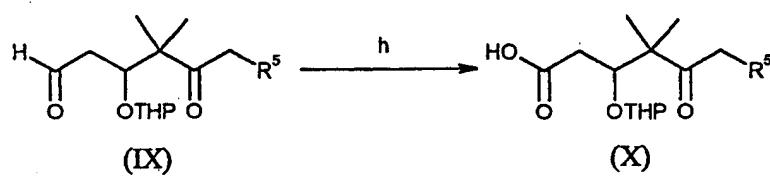
30

worin Y Lithium oder MgX ,
X Chlor, Brom oder Iod sein kann, und
 R^5 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, Aryl oder $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl bedeutet,
umgesetzt wird, und
entweder
in einem Schritt 4



45

der geschützte Allylalkohol einer Hydroborierung unter üblichen Bedingungen unterworfen wird und beide Hydroxygruppen mit N-Methylmorphoheno-N-Oxid/Tetrapropylamoniumperruthenat oxidiert werden, und
in einem Schritt 5



55

der gegebenenfalls aus Schritt 4 erhaltene Aldehyd noch zur Säure (X) oxidiert wird und gegebenenfalls die Säure verestert wird,
oder
in einem Schritt 4a

60

10

15

20

25

30

35

40

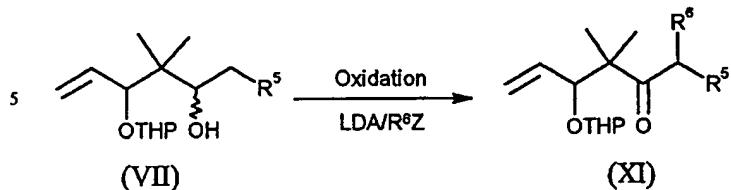
45

50

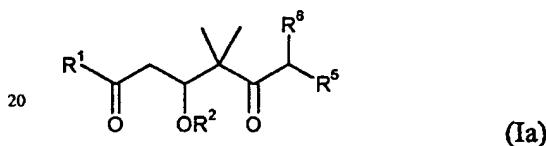
55

60

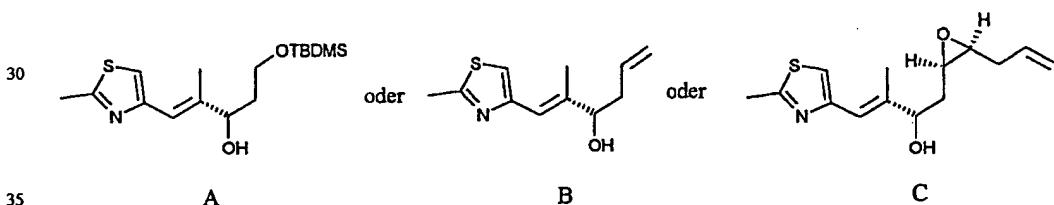
65



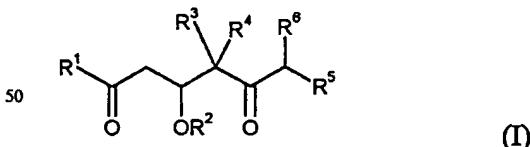
10 zuerst die Hydroxyfunktion oxidiert wird, dann mit Lithiumdiisopropylamid/R⁶Z
wobei R⁶ C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und
Z eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet,
alkyliert wird, und dann wie in Schritt 4 die Hydroborierung (f) und die Oxidation (g) durchgeführt wird zum Aldehyd
und gegebenenfalls der erhaltene Aldehyd (IXa) wie in Schritt 5 beschrieben oxidiert wird, und die Verbindungen der
15 Formel (Ia)



erhalten werden, die gegebenenfalls verestert werden können.
25 Als Alkoholteile im Ester sind neben den oben erwähnten Estern auch zum Beispiel die Verbindungen der Formeln A,
B oder C



von Schinzer et al., Nicolaou et al. und Danishefsky et al. geeignet, die als Baustein für die Epothilonsynthese verwendet
werden können und über die Hydroxygruppe mit der Carbonsäure der Formel Ia verestert werden können.
Eine geeignete Abgangsgruppe Z kann ein Halogenatom, p-Toluolsulfonat, oder die Gruppe -OSO₂B sein, wobei B für
40 C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl steht.
Ein Halogenatom kann Fluor, Chlor, Brom oder Iod sein, wobei Brom und Iod als gute Abgangsgruppen bevorzugt
werden.
Unter C₁-C₄-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkylreste wie zum Beispiel CF₃,
C₂F₅, C₃F₇, C₄F₉ zu verstehen.
45 Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin R¹ Wasserstoff, OH, OR⁷ wobei
55 R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet,
R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,
R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₁₀-Aralkyl oder gemeinsam eine (CH₂)_m-
Gruppe mit m = 2 bis 6,
R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und
60 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl bedeuten
wobei nicht R¹ = OH sein darf, wenn R² = tert-Butyldimethylsilyl, R³ = R⁴ = Methyl, R⁵ = Methyl und R⁶ = Wasserstoff
sind,
und ihre Verwendung zur Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten.

Der Disclaimer schließt die bereits von Nicolaou et al. beschriebene Struktur aus.
65 Als Alkylgruppen R³, R⁴, R⁵, und R⁶ sind gerad- oder verzweigtketige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu
betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopen-
tyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.
Als Alkylgruppen R⁷ sind geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie

DE 197 35 574 A 1

beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die geeignete Schutzgruppe R² kann zum Beispiel ein Ether oder Acylrest sein. Als Ether- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Etherreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, Tri-isopropyl- oder Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilylrest. Als Acylreste kommen z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl, eine durch z. B. Amino- und/oder Hydroxygruppen substituierte Alkanoylgruppe oder auch die Benzyl- und p-Nitobenzylgruppen in Frage.

Als Arylrest R⁵, R⁶ und R⁷ kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste wie z. B. Phenyl, Naphtyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl-, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, die mehrfach substituiert sein können durch Halogen, -NO₂, -N₃, -CN, -NH₂, -COOH, -COOR, -OH, Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ können im Ring bis 14 C-Atome enthalten, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Bevorzugte Aralkylreste sind z. B. Benzyl, Phenylethyl, Naphtylmethyl bzw. Naphtylethyl. Die Ringe können mehrfach substituiert sein durch Halogen, -NO₂, -N₃, -CN, Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen. Als Epothilonederivate sind alle offenkettigen cyclischen, makroliden oder auch nicht makroliden, zusätzlich substituierten oder nicht substituierten Strukturen zu verstehen, die sich von Epothilon ableiten lassen.

In zu den Beispielen 8-8e analoger Weise sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R³, R⁴ in der Bedeutung von gemeinsam einer (CH₂)_m-Gruppe mit m = 2 bis 6, darstellbar.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstände, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46–1,91 (6H), 3,50–3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 2

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm⁻¹.

Beispiel 3

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

Die Aufschämmung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachröhren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden röhren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42–1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

DE 197 35 574 A 1

Beispiel 4

(3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-en

5 Die Lösung von 2,8 ml Oxalylchlorid in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 4,6 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 5,0 g (23,3 mmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 14,3 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogen-carbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man isoliert nach Aufarbeitung 6,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 5

15 (3S,5RS)-4,4-Dimethyl-5-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-en

Die Lösung von 6,1 g (max. 23,3 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindung in 68 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 11,67 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,59 g (6,56 mmol, 28%) des unpolaren Diastereomers sowie 1,67 g (6,89 mmol, 30%) des polaren Diastereomers jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,79 (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23–1,62 (6H), 1,62–1,88 (2H), 3,41–3,58 (2H), 3,88–4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm.
¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,93 (3H), 1,01 (3H), 1,38 (1H), 1,47–1,85 (7H), 3,39–3,57 (3H), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

Beispiel 6

30

Beispiel 7b

(3S,5S)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol und/oder (3S,5R)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol

35 Die Lösung von 1,67 g (6,89 mmol) bzw. 1,59 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 5 dargestellten polaren bzw. unpolaren Alkohols in 83 ml bzw. 79 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,2 ml bzw. mit 12,6 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,5 ml bzw. mit 15,7 ml einer 5%-igen Natronlauge sowie 8,3 ml bzw. 7,8 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und röhrt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,14 g (4,38 mmol, 67%) der Titelverbindungen jeweils als farbloses Öl.
45 ¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,78 (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36–1,64 (6H), 1,64–1,94 (4H), 3,41–3,55 (2H), 3,60–3,82 (2H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,28 (1H), 4,56 (1H) ppm.

Beispiel 7

50

Beispiel 7a (3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptanal

Die Lösung von 100 mg (0,38 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindungen in 6,2 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 66,7 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 6,7 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und röhrt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. 55 Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat.

Beispiel 8

60 (S)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure

420 mg (3,75 mmol) Kaliumtert.butylat werden in 5 ml Diethylether suspendiert. Man addiert 16 µl Wasser und läßt 5 Minuten nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 398 mg (0,75 mmol) 8a in 5 ml Diethylether addiert. Man läßt 3 Stunden nachröhren. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure neutralisiert. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 112 mg (0,3 mmol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (6H), 0,90 (9H), 1,30–2,25 (10H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,45 (1H)

DE 197 35 574 A 1

ppm.

Das Reaktionsprodukt kann nach Spaltung der Silylschutzgruppe durch Oxidation analog zu Beispiel 4 in den Aldehyd überführt, analog zu Beispiel 5 mit einer Grignardverbindung, beispielsweise mit Ethylmagnesiumbromid, zur Reaktion gebracht und durch anschließende Oxidation des erhaltenen Alkohols analog zu Beispiel 7 in eine Verbindung gemäß Anspruch 1 überführt werden, beispielsweise in (s)-3-[1-[1-Oxopropyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure.

5

Analog können folgende Verbindungen erhalten werden:

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

CR^3R^4	R^5	R^6
5 	Methyl	Wasserstoff, Methyl
10 	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
15 	Propyl	Wasserstoff, Methyl
20 	Butyl	Wasserstoff, Methyl
25 	Phenyl	Wasserstoff, Methyl
30 	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
35 	Propyl	Wasserstoff, Methyl
40 	Butyl	Wasserstoff, Methyl
45 	Phenyl	Wasserstoff, Methyl
50 	Methyl	Wasserstoff, Methyl
55 	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
60 	Propyl	Wasserstoff, Methyl
65 	Butyl	Wasserstoff, Methyl
70 	Phenyl	Wasserstoff, Methyl
75 	Methyl	Wasserstoff, Methyl
80 	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
85 	Propyl	Wasserstoff, Methyl
90 	Butyl	Wasserstoff, Methyl

CR ³ R ⁴	R ⁵	R ⁶
	Phenyl	Wasserstoff, Methyl
	Methyl	Wasserstoff, Methyl
	Ethyl	Wasserstoff, Methyl
	Propyl	Wasserstoff, Methyl
	Butyl	Wasserstoff, Methyl
	Phenyl	Wasserstoff, Methyl

Beispiel 8a

35

[1R-[1a(3S*),2β]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propanoat

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 460 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 8b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 398 mg (0,75 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (6H), 0,89 (9H), 1,24–1,97 (19H), 2,15–2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09–7,27 (5H) ppm.

Beispiel 8b

45

[1R-[1a(R*),2b]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und [1R-[1a(S*),2b]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (B)]

Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei -78°C eine Lösung von 11,2 g (1R-trans)-2-Phenylcyclohexyl acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und lässt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 8c dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man lässt 1,5 Stunden bei -78°C nachröhren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78–3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15–7,30 (5H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68–3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18–7,30 m (5H) ppm.

65

DE 197 35 574 A 1

Beispiel 8c

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

5 8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 8d dargestellten Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachführzeit werden 58 ml Triethylamin hinzugefügt. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung.
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,70$ s (1H), 3,83 s (2H), 2,20-2,30 m (2H), 1,85-2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

Beispiel 8d

15 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

20 Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 8e dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man lässt 30 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt eine Stunde bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt.
25 25 Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,04$ (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

Beispiel 8e

30 1,1-Cyclobutandimethanol

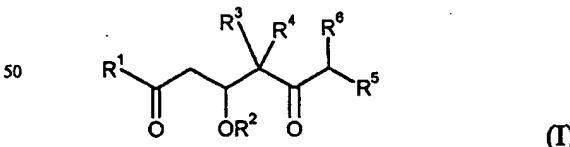
35 Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe in Beispiel 8d eingesetzt.

Analoge Beispiele zu 8-8c

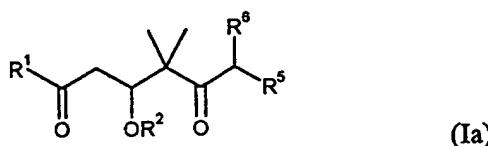
40 Setzt man in die Reaktionssequenz anstelle von 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester die homologen Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylderivate ein und setzt diese weiter mit den betreffenden Grignard-Reagenzien um, werden die Derivate der Tabelle nach Beispiel 8 erhalten.

Patentansprüche

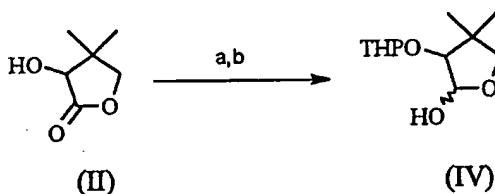
45 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



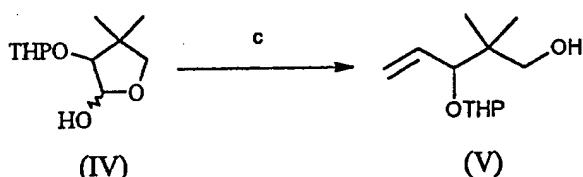
55 worin R^1 Wasserstoff, OH, oder OR^7 , wobei
 R^7 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl, Aryl oder $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ -Aralkyl, bedeutet,
 R^2 Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,
 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(\text{CH}_2)_m$ -Gruppe mit $m = 2$ bis 6,
60 R^5 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, Aryl oder $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl und
 R^6 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl, Aryl oder $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl bedeuten,
wobei nicht $\text{R}^1 = \text{OH}$ sein darf, wenn $\text{R}^2 = \text{tert.Butyldimethylsilyl}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Methyl}$, $\text{R}^5 = \text{Methyl}$ und $\text{R}^6 = \text{Wasserstoff}$ sind.
65 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



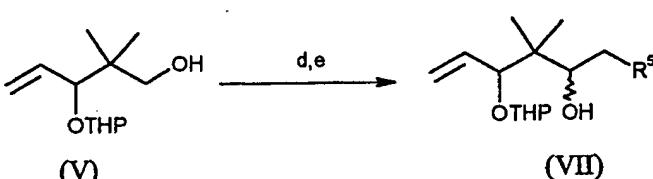
worin R¹ Wasserstoff, OH, OR⁷, wobei
 R⁷ C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₀-Aralkyl, bedeutet,
 R² Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe,
 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und
 R⁶ Wasserstoff- C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl
 bedeuten und die Konfiguration am C3 (R),(S) oder ein Gemisch aus beiden sein kann, je nachdem, welches Pantolacton oder Pantolacton-Gemisch für das Verfahren eingesetzt wird,
 dadurch gekennzeichnet, daß
 in einem Schritt 1



die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (II) unter wasserfreien Bedingungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyran/p-Toluolsulfinsäure-Pyridiniumsalz (a) in den Tetrahydropyranylether (III) oder mit einem entsprechenden Reagenz in
 eine andere geeignete Schutzgruppe R überführt und das Lacton bei -70°C mit Diisobutylaluminiumhydrid (b) zum
 Lactol (IV) reduziert wird,
 in einem Schritt 2



das Lactol (IV) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid/Butyllithium (c) geöffnet und gleichzeitig Wasser eliminiert wird zur offenkettigen Verbindung (V), und
 in einem Schritt 3



der primäre Alkohol mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid in Dichlormethan (d) zum Aldehyd (VI) oxidiert wird und
 der Aldehyd (VI) mit einer Organometallverbindung der Formel

40

R⁵CH₂Y (e)

worin Y Lithium oder MgX,
 X Chlor, Brom oder Iod sein kann, und
 R⁵ die oben genannte Bedeutung hat,
 umgesetzt wird, und
 entweder
 in einem Schritt 4

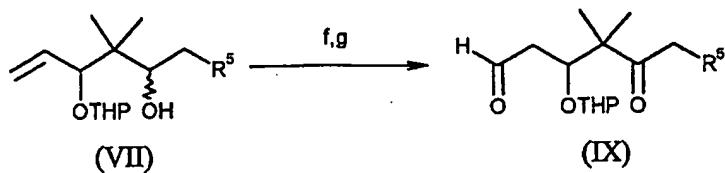
45

50

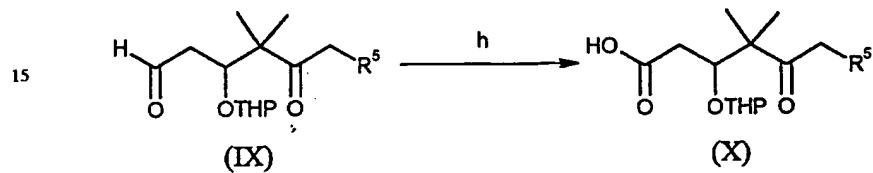
55

60

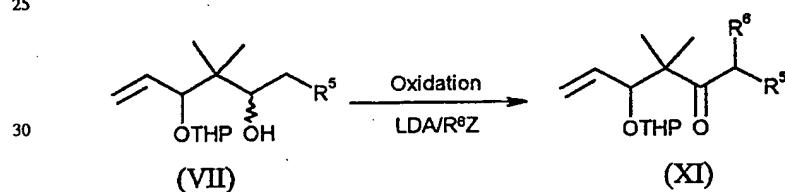
65



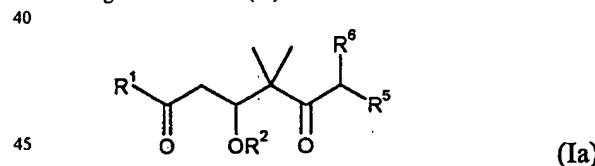
10 der geschützte Allylalkohol einer Hydroborierung unter üblichen Bedingungen unterworfen wird und beide Hydroxygruppen mit N-Methylmorpholino-N-Oxid/Tetrapropylammoniumperruthenat oxidiert werden, und in einem Schritt 5



20 der gegebenenfalls aus Schritt 4 erhaltene Aldehyd noch zur Säure (X) oxidiert wird und gegebenenfalls die Säure verestert wird, oder
in einem Schritt 4a



35 zuerst die Hydroxyfunktion oxidiert wird, dann mit Lithiumdiisopropylamid/R⁶Z wobei R⁶ C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl und Z eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet, alkyliert wird, und dann wie in Schritt 4 die Hydroborierung (f) und die Oxidation (g) durchgeführt wird zum Aldehyd und gegebenenfalls der erhaltene Aldehyd (IXa) wie in Schritt 5 beschrieben oxidiert wird, und die Verbindungen der Formel (Ia)



erhalten werden, die gegebenenfalls verestert werden können.

3. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Synthese von Epothilon oder Epothilon-derivaten.

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.